

间充质干细胞来源的外泌体在肿瘤治疗中的研究进展

王琦玉^{1*}, 常乐², 徐翠香^{1,2#}

¹延安大学医学院, 陕西 延安

²陕西省人民医院中心实验室, 陕西 西安

收稿日期: 2024年4月27日; 录用日期: 2024年5月21日; 发布日期: 2024年5月28日

摘要

间充质干细胞(MSCs)是一类来源广泛的多能干细胞, 同时具备低免疫原性和高增殖能力的特性, 并可从多种组织器官中分离并进行培养。不仅如此, MSCs还能产生大量外泌体(MSCs-exosomes, MSCs-Exo), 其内含有丰富的生物标志物和具有细胞间通信功能的生物分子, 从而在免疫调节中发挥着重要作用。在静息或应激条件下, MSCs-Exo可介导肿瘤微环境中细胞间的信息交流和传递。这些特点使其在肿瘤治疗领域的应用前景相当广阔。研究表明, MSCs-Exo在肿瘤的生长、浸润、耐药以及转移等多个方面都具有重要作用。本文综述了MSCs-Exo的定义及特征, 着重探讨了MSCs-Exo对肿瘤的影响, 以及其在肿瘤治疗领域中的发展与挑战。

关键词

间充质干细胞, 外泌体, 肿瘤治疗, 癌症

Advances in Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes in Tumor Therapy

Qiyu Wang^{1*}, Le Chang², Cuixiang Xu^{1,2#}

¹Medical School, Yan'an University, Yan'an Shaanxi

²Central Laboratory of Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an Shaanxi

Received: Apr. 27th, 2024; accepted: May 21st, 2024; published: May 28th, 2024

Abstract

Mesenchymal stem cells (MSCs) are a widely sourced type of pluripotent stem cell, possessing

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 王琦玉, 常乐, 徐翠香. 间充质干细胞来源的外泌体在肿瘤治疗中的研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(5): 1662-1669. DOI: 10.12677/acm.2024.1451601

characteristics of low immunogenicity and high proliferative capacity, and can be isolated and cultured from various tissues and organs. Additionally, MSCs have been found to secrete abundant extracellular vesicles, known as MSCs-exosomes (MSCs-Exo), which contain a rich array of biomolecules and function as intercellular communicators, playing crucial roles in immune regulation. Under both resting and stress conditions, MSCs-Exo mediate intercellular information exchange and transmission within the tumor microenvironment. These features render them promising candidates for applications in cancer therapy. Studies have shown that MSCs-Exo exert significant effects on various aspects of tumor growth, infiltration, drug resistance, and metastasis. This review outlines the definition and characteristics of MSCs-Exo, focusing on their impact on tumors, as well as their development and challenges in the field of cancer therapy.

Keywords

Mesenchymal Stem Cells, Exosomes, Tumor Therapy, Cancer

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 背景

间充质干细胞(Mesenchymal Stem Cells, MSCs)是一类源自中胚层的多能干细胞,在人体多种组织中广泛存在,包括但不限于骨髓(BM)、脂肪组织、肝脏、肠道、肺部、结缔组织、脾脏、皮肤、胎盘及脐带等[1] [2] [3]。这些干细胞表现出广泛的多能分化潜能,可以分化为多种细胞[4],包括但不限于骨细胞、脂肪细胞和软骨细胞等[5]。同时, MSCs 可以从多种组织中进行分离培养,然而其生物活性和功能并不会因此受到影响,这使得 MSCs 成为当前最具有前景的干细胞之一[6] [7]。当前研究证实 MSCs 来源的外泌体 (MSCs-exosomes, MSCs-Exo)中含有蛋白质、mRNA、microRNA、细胞因子、转录因子受体等多种生物活性物质,可以在细胞之间建立积极通信。MSCs-Exo 通过控制不同生物活性物质调节体内不同细胞途径,进而影响疾病的发生与发展过程[8]。随着对于 MSCs-Exo 研究的进一步深入,以 MSCs-Exo 作为基础的新型治疗工具已经在器官移植、神经元恢复、骨关节炎、心血管疾病[9] [10] [11]等多种疾病的治疗过程中被广泛应用,并且取得了良好的诊疗效果。近年来,肿瘤的发病率呈现逐年增高并伴有年轻化的趋势,这引起了人们的重视,因此明确 MSCs-Exo 在肿瘤进展与治疗过程中所扮演的角色成为目前亟需探索的问题,本文就 MSCs-Exo 的特征、MSCs-Exo 对肿瘤生长及过程中的影响,以及在肿瘤治疗过程中的发展与挑战进行系统性综述,为未来肿瘤的多维度治疗方案提供新思路。

2. MSCs-Exo 的来源与特征

2.1. MSCs-Exo 的来源

据相关研究,1983年人们首次在大鼠的网织红细胞中发现一种具有脂质双分子层的囊性小泡[12]。1987年科学家们在绵羊体内的网织红细胞中通过超高速离心法再次观察到此类囊泡,Johnstone等人将此物质命名为外泌体(exosomes, exo) [13]。外泌体可以由多种细胞类型分泌,包括上皮细胞、干细胞、免疫细胞和肿瘤细胞。此外,它们通常存在于各种生物体液中,如血液、唾液、尿液和母乳[14]等。而其中间充质干细胞则是产生外泌体能力最强的细胞,具有强大的多向分化潜能,主要存在于骨髓、胎盘、脂肪组织、脐带血及其他结缔组织和器官间质中[15],其中骨髓中 MSCs 的含量则尤其多[16]。

随着对 MSCs 以及 MSCs-Exo 的进一步研究, MSCs 的生物学机制有三种途径来实现: 首先是 MSCs 的迁移和归巢特性, MSCs 能够归巢到相应的病变区域, 与周围组织微环境分子之间的复杂相互作用通常受到组织损伤类型和持续时间, 以及相关局部炎症强度的影响[17]。同时, MSCs 表面表达多种因子受体还可以与微环境中的炎症因子结合, 从而迁移到炎症或癌症部位[18]; 其次则是旁分泌特性, 相当多的实验结果证实了 MSCs 在机体的损伤修复、肿瘤转移、免疫调节等过程中的病理生理作用, 并不是由于其自身的增殖与分化带来的, 而是依靠 MSCs 的旁分泌作用下产生的 MSCs-Exo 来完成; 最后是免疫调节特性, MSCs 通过抑制免疫细胞(例如 T 细胞、B 细胞、巨噬细胞等)的激活和功能, 参与调节免疫反应[19]。

但是, 有研究人员发现[20], 只有 1% 的 MSCs 可以在我们期望的靶器官中定植, 其中大部分累积在肝脏、脾脏和肺部, 只有少量的 MSCs 可以长期停留在损伤部位。因此, MSCs-Exo 不仅可以是细胞间的通讯载体[21], 同时也是 MSCs 旁分泌机制中发挥重要作用的生物学因子[22]。

2.2. MSCs-Exo 的特征

MSCs-Exo 作为 MSCs 在病理或生理状态下分泌的一种直径大小在 30~150 nm 之间的膜性囊泡[23], 在此内囊泡的封闭空间内含有胞浆蛋白质、microRNA、mRNA 以及趋化因子、细胞因子等细胞活性物质[24]。MSCs-Exo 通过与靶细胞膜融合作用, 将活性物质进行细胞间传递进而影响靶细胞功能。MSCs-Exo 作用于靶细胞的方式主要有两种: ① 靶细胞通过胞吞的方式摄取 MSCs-Exo; ② MSCs-Exo 胞膜直接与靶细胞膜相结合[25], 这两种方式旨在通过交换蛋白质和遗传物质以受体配体的方式来促进细胞间的交流, 达到信号调节的目的。还有研究发现, 这些不同来源的 MSCs-Exo 拥有一套相似的蛋白质分子, 其中包括四次跨膜蛋白(CD81、CD63、CD9)、Alix 和 Tsg101 等, 这说明它们有类似的生物活性, 但每种来自不同原始细胞类型的 MSCs-Exo 都拥有独一无二的特异性蛋白质, 其中包含其生物发生和功能特性所需的特定分子集合, 以此来反映细胞的独特的生物活性。而 MSCs-Exo 中的 microRNAs 作为内源性非编码小 RNA, 可以与囊泡内包含的其他蛋白质如肌动蛋白、膜联蛋白、微管蛋白及其结合蛋白等骨架蛋白[26]一起通过调节细胞信号通路来影响细胞的增殖及凋亡, 进而对于疾病的进展与转归起到至关重要的作用[27]。近年来, 越来越多的研究表明 MSCs-Exo 参与多种肿瘤促进活动, 包括抗凋亡[27]、转移[28]、血管生成[29]、免疫逃逸和化疗耐药[30]等。因此明确以 MSCs-Exo 作为载体的新型肿瘤治疗手段, 深入探索肿瘤细胞间发生、发展及治疗等调节作用的机制, 不仅可以为肿瘤的多维度治疗提供新思路, 还可以为患者制定个性化治疗方案提供基础。

3. MSCs-Exo 在肿瘤治疗中的影响

MSCs-Exo 通过交换功能内容物在肿瘤细胞间进行沟通, 因此在维持体内平衡和对抗应激方面发挥着重要作用。又因为其脂质膜能够包裹并保护所负载的内容物(如蛋白质、mRNA、脂质、DNA、miRNA 和非编码 RNA)不被体液中的降解酶分解, 所以 MSCs-Exo 也可以作为纳米级的天然多功能载体, 用于递送治疗癌症的药物[28]。

3.1. MSCs-Exo 对肿瘤生长的影响

我们目前已知 MSCs-Exo 可以携带具有特殊活性的 microRNAs, Lee 等学者观察到携带 miR-16 的 MSCs-Exo 与肿瘤细胞进行靶向结合后, 可激活 VEGF 通路, 产生抗血管生成的作用, 进而抑制肿瘤血管生长[29]。同年, Katakowski 等人通过修饰 MSCs-Exo, 使其中的 miR-146 过表达, 抑制了脑瘤的生长特点[30]。在此之后 K.Takahara 等人曾使脂肪间充质干细胞(Adipose MSCs-Exo)转运 miRNA-145 来降

低 Bcl-x1 的活性, 并通过 caspase-3 和 caspase-7 途径促进肿瘤细胞凋亡, 从而抑制前列腺癌的生长[31]。另外有报道称研究人员在治疗子宫内膜癌的过程中发现负载 miR-302A 的人脐带间充质干细胞外泌体(hUCMSCs-Exo)可以通过抑制细胞周期蛋白 D1 和 AKT 信号通路的表达, 从而抑制子宫内膜癌细胞的增殖[32]。因此, 利用 MSCs-Exo 作为携带肿瘤抑制 miRNA 或化疗药物的生物载体可以通过影响细胞间的信号通路来对肿瘤的生长进行有效的抑制, 是一种潜在的癌症治疗方法。但值得注意的是, 不同来源的 MSCs-Exo 对同一肿瘤细胞系的作用可能不一致。例如, bm-msc 来源的外泌体抑制小鼠乳腺癌细胞系 4T1 的血管生成[29], 而 at-msc 来源的外泌体促进人细胞系 MCF-7 的迁移[33]。

3.2. MSCs-Exo 对肿瘤转移的影响

据报导可知, β -catenin 是公认的促癌通路 Wnt/ β -catenin 信号通路中的一个关键分子, 它促进了肿瘤的发展, 同时也在导致肿瘤发生侵袭和转移的上皮-间叶细胞转化(Epithelial-mesenchymal transition, EMT)中发挥着重要作用[34]。而通过大量体内外实验发现, 将 MSCs-Exo 中 miR-34c 进行过表达处理后, 过表达的 miR-34c 可以直接靶向作用于 β -catenin mRNA 的 3'-UTR 区域, 降低了 β -catenin 的表达水平, 从而抑制其中 EMT 诱导的恶性行为和放射抗性, 改善了鼻咽癌细胞的转移和侵袭[35]。Jahangiri B 的研究中, 骨髓间充质干细胞外泌体(Bone marrow mesenchymal stem cell, BMSCs)通过转运 miR-100 和 miR-143 调节 miR-100/mTOR/miR-143 轴, 抑制 Cyclin-D1、HK2 和 KRAS, 并上调 p27 的表达, 最终抑制了人类结肠癌细胞(colorectal cancer cells)的 EMT 与迁移[36]。

3.3. MSCs-Exo 对肿瘤耐药的影响

越来越多的证据表明, MSCs-Exo 可以调节细胞凋亡相关蛋白介导化学耐药。有研究报道称, 搭载有 miR-146a 的 hUCMSCs-Exo 可通过激活 PI3K/Akt 信号通路来降低卵巢癌(Ovarian cancer, OC)细胞中 LAMC2 的表达, 增加了对化疗药物多烯紫杉醇(DTX)和紫杉醇(TAX/PTX)的敏感性[37]。Xu 的研究发现, 含有 miR-451a 的 UC-MSCs-Exo 可通过抑制 ADAM10 抑制肝癌细胞中 Hep3B 和 SMMC-7721 细胞系的 EMT 趋势, 进而增加肝癌细胞对紫杉醇(TAX/PTX)的敏感性[38]。另一方面, 有研究称 M2-exos 中分离出较高水平的 microRNA-21(miR21)异构体, 其可直接从巨噬细胞转移至胃癌细胞, 激活参与癌症病理和化疗耐药的 PTEN/PI3K/AKT 信号通路, 导致 PTEN 的下调和 AKT 的激活增加, 最终增强胃癌细胞对顺铂的耐药性[39]。而在 Tao Luo 的研究中, MSCs-Exo 还能通过使其内含有的 miR-21-5p 介导的结合蛋白高表达, 以此促进乳腺癌细胞对化疗药物耐药性的产生[40]。因此, 在肿瘤耐药性方面, 以 MSCs-Exo 为基础的治疗方式所获得的疗效并不稳定, 在增加其化疗敏感性等方面, 仍需要进一步的探讨与研究。

4. MSCs-Exo 在肿瘤治疗过程中的优势与挑战

4.1. MSCs-Exo 在肿瘤治疗过程中的优势

MSCs-Exo 在肿瘤治疗中具有诸多优势。首先, MSCs-Exo 能够释放一系列的生物活性因子, 如细胞因子、miRNA 和蛋白质等, 这些因子对肿瘤细胞的增殖、侵袭、转移和耐药性具有调控作用, 进而抑制肿瘤的生长和扩散, 其中还可以运载 TGF- β 1、紫杉醇[41]等抗癌生物制剂, 介导生长因子和蛋白质表达调控, 作为优秀的理想药物传递载体在肿瘤治疗中发挥作用。其次, 由于 MSCs-Exo 膜结合蛋白含量较低, 因此 MSCs-Exo 比起它们的亲本细胞结构体积更小、免疫原性也更低[42]。有研究报道, 与相同大小的脂质体相比, MSCs-Exo 在肿瘤细胞内的内化程度可高达 10 倍[43], 意味着 MSCs-Exo 在癌症治疗中具有显著的靶向性, 这有利于 MSCs-Exo 在体内引起较小的免疫反应, 从而降低治疗过程中的不良反应。此外, MSC 外泌体能够穿越血脑屏障[44]和其他生物障碍物, 有效地到达肿瘤组织, 增强治疗效果。最

后, MSCs-Exo 所含的跨膜蛋白和膜锚定蛋白可能会提高其内吞作用, 进而促进其内部内容物的递送[44]。基于这些发现, 可推断 MSCs-Exo 拥有来源广泛、直径较小、可以与靶细胞快速结合、所含有的生物活性因子丰富、参与的细胞间交流频繁等多种优点[45] [46]。综上所述, MSCs-Exo 在肿瘤治疗中具有很大的潜力, 为开发新型肿瘤治疗策略提供了新的思路和途径。

4.2. MSCs-Exo 在肿瘤治疗过程中的挑战

近年来, 大量研究表明, MSCs-Exo 因为其稳定易控且免疫排斥反应较小而作为药物载体, 在靶向治疗肿瘤方面已经取得了多起突出的成果。我们虽然可以预见外泌体在恶性肿瘤治疗领域中的巨大潜力及广阔的治疗前景并期望尽快投入临床治疗中, 但现阶段想要充分发挥外泌体作为药物载体的潜力, 并达到广泛临床应用仍然有相当大的局限性, 原因如下:

首先, MSCs-Exo 的组成和作用机制尚不完全清楚, 这给其在治疗过程中的安全性和效果带来了不确定性。不同组织以及不同的理化因素影响下可产生具有分子机制差异的 MSCs-Exo, 导致不同 MSCs-Exo 对不同肿瘤的治疗效果与机制并不能完全确定, 可以说外泌体对肿瘤的治疗及预后改善依然具有双重性及复杂性。因此, 在单独使用 MSCs-Exo 治疗肿瘤前, 必须规范 MSCs 培养和 MSCs-Exo 提取的方案, 明确 MSCs-Exo 对特定肿瘤的作用和机制。

其次, 目前 MSCs-Exo 的分离方法分为: ① 差速超速离心法: 此方法虽然耗时较长且损耗较高, 分离出的 MSCs-Exo 数量较少、直径偏大, 但可以大量处理样本, 是目前应用最广泛、最传统的方法; ② 密度梯度离心法: 此方法耗时更长但可以分离出纯度更高且保留原本生物活性的 MSCs-Exo; ③ 过滤离心法: 利用超滤膜对 MSCs-Exo 进行离心分离, 在 Lai RC [11]的研究下虽然通过过滤膜成功分离出 MSCs-Exo 但此方法不能对所提取 MSCs-Exo 的纯度进行保证; ④ 旋转超滤法: 此方法同样利用超滤膜对不同分子量的物质的过滤作用, 仅需要 527k Pa 的压力即可提取出较为完整的 MSCs-Exo, 再通过多次 PBS 冲洗减少蛋白污染, 但同样拥有纯度不足的问题[47], 以及通过生物公司所研制的特殊试剂盒进行 MSCs-Exo 提取。以上各种方法并不能满足临床治疗经济便捷高效的需求, 为我们临床推广 MSCs-Exo 相关抗肿瘤治疗带来难题。

最后, MSCs-Exo 作为新兴出现的抗肿瘤分子, 其在体内的分布、代谢和清除机制尚不明确, 其抑瘤或抗肿瘤作用可能与其来源、培养及提取方法、癌细胞的异质性以及周围微环境有关, 这限制了其在治疗过程中的有效性和持久性。我们缺乏相关生物作用学、稳定持续时间、剂量的标准等有效实验数据, 这些问题在正式临床使用前都亟需解决。

5. 总结与展望

综上所述, 随着越来越多的抗肿瘤药物投入临床使用, 患者更加追求更高获益、延长生存期且不良反应少的治疗手段, 但目前抗肿瘤药物仍存在低敏感性、易脱靶、突变几率高等缺陷。随着对于 MSCs-Exo 探索的深入, 以 MSCs-Exo 为基础的生物疗法逐渐引起大家的重视, 其在肿瘤的生长、迁移以及耐药方面具有强大功能, 成为肿瘤治疗的关键, 在肿瘤治疗领域蕴藏着巨大的临床研究前景, 同时在 MSCs-Exo 抗肿瘤靶向治疗的研究中仍有一些残留的困难没有完全克服。首先, MSCs-Exo 的提取过程复杂、耗时久、损耗难度高等问题, 故而导致其抗肿瘤治疗成本过高, 不宜临床推广, 我们需要建立更加精简的 MSCs-Exo 操作、分离和鉴定方式, 规范其生成方法和培养体系, 使 MSCs-Exo 在今后的研究中具有更好的可重复性。其次, 还需要进一步实验研究, 以确定 MSCs-Exo 的最佳治疗剂量、间隔、合适的途径和分离方法, 并优化 MSCs-Exo 的培养条件, 使各种器官疾病或癌症患者的不良反应最小化, 达到良好的治疗效果, 更适用于临床实际情况的治疗。MSCs-Exo 作为载体的抗肿瘤药物在肿瘤治疗领域展现其巨

大的临床医疗前景, 设计并完善相关的抗肿瘤治疗策略和新方案, 进一步探索外泌体在肿瘤治疗中的机制和应用, 已经成为众人关注的研究领域。

基金项目

陕西省创新能力支撑计划(No: 2024RS-CXTD-84)。

参考文献

- [1] Shariati, A., Nemati, R., Sadeghipour, Y., *et al.* (2020) Mesenchymal Stromal Cells (MSCs) for Neurodegenerative Disease: A Promising Frontier. *European Journal of Cell Biology*, **99**, Article ID: 151097. <https://doi.org/10.1016/j.ejcb.2020.151097>
- [2] Tavakoli, S., Ghaderi Jafarbigloo, H.R., Shariati, A., *et al.* (2020) Mesenchymal Stromal Cells; a New Horizon in Regenerative Medicine. *Journal of Cellular Physiology*, **235**, 9185-9210. <https://doi.org/10.1002/jcp.29803>
- [3] Markov, A., Thangavelu, L., Aravindhan, S., *et al.* (2021) Mesenchymal Stem/Stromal Cells as a Valuable Source for the Treatment of Immune-Mediated Disorders. *Stem Cell Research & Therapy*, **12**, Article No. 192. <https://doi.org/10.1186/s13287-021-02265-1>
- [4] Lazennec, G. and Lam, P.Y. (2016) Recent Discoveries Concerning the Tumor—Mesenchymal Stem Cell Interactions. *Biochimica et Biophysica Acta*, **1866**, 290-299. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2016.10.004>
- [5] Maumus, M., Jorgensen, C. and Noël, D. (2013) Mesenchymal Stem Cells in Regenerative Medicine Applied to Rheumatic Diseases: Role of Secretome and Exosomes. *Biochimie*, **95**, 2229-2234. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2013.04.017>
- [6] 张娟, 史晋叔, 李剑. 间充质干细胞源性外泌体——未来生物疗法的理想载体[J]. 中国实验血液学杂志, 2015, 23(4): 1179-1183.
- [7] 赵贵芳. 脐带间充质干细胞及其来源外泌体修复皮肤损伤的机制研究[D]: [博士学位论文]. 长春: 吉林大学, 2016.
- [8] Ren, Z., Qi, Y., Sun, S., *et al.* (2020) Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes: Hope for Spinal Cord Injury Repair. *Stem Cells and Development*, **29**, 1467-1478. <https://doi.org/10.1089/scd.2020.0133>
- [9] Bao, C. and He, C. (2021) The Role and Therapeutic Potential of MSC-Derived Exosomes in Osteoarthritis. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, **710**, Article ID: 109002. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2021.109002>
- [10] Lai, R.C., Arslan, F., Lee, M.M., *et al.* (2010) Exosome Secreted by MSC Reduces Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury. *Stem Cell Research*, **4**, 214-222. <https://doi.org/10.1016/j.scr.2009.12.003>
- [11] Harding, C., Heuser, J. and Stahl, P. (1983) Receptor-Mediated Endocytosis of Transferrin and Recycling of the Transferrin Receptor in Rat Reticulocytes. *Journal of Cell Biology*, **97**, 329-339. <https://doi.org/10.1083/jcb.97.2.329>
- [12] Johnstone, R.M., Adam, M., Hammond, J.R., *et al.* (1987) Vesicle Formation during Reticulocyte Maturation. Association of Plasma Membrane Activities with Released Vesicles (Exosomes). *Journal of Biological Chemistry*, **262**, 9412-9420. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(18\)48095-7](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(18)48095-7)
- [13] Vlassov, A.V., Magdaleno, S., Setterquist, R., *et al.* (2012) Exosomes: Current Knowledge of Their Composition, Biological Functions, and Diagnostic and Therapeutic Potentials. *Biochimica et Biophysica Acta*, **1820**, 940-948. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2012.03.017>
- [14] Heo, J.S., Choi, Y., Kim, H.S., *et al.* (2016) Comparison of Molecular Profiles of Human Mesenchymal Stem Cells Derived from Bone Marrow, Umbilical Cord Blood, Placenta and Adipose Tissue. *International Journal of Molecular Medicine*, **37**, 115-125. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2015.2413>
- [15] Meyer, M.B., Benkusky, N.A., Sen, B., *et al.* (2016) Epigenetic Plasticity Drives Adipogenic and Osteogenic Differentiation of Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells. *Journal of Biological Chemistry*, **291**, 17829-17847. <https://doi.org/10.1074/jbc.M116.736538>
- [16] Hass, R. (2020) Role of MSC in the Tumor Microenvironment. *Cancers (Basel)*, **12**, Article No. 2107. <https://doi.org/10.3390/cancers12082107>
- [17] Timaner, M., Tsai, K.K. and Shaked, Y. (2020) The Multifaceted Role of Mesenchymal Stem Cells in Cancer. *Seminars in Cancer Biology*, **60**, 225-237. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2019.06.003>
- [18] Yang, M., Lin, J., Tang, J., *et al.* (2020) Decreased Immunomodulatory and Secretory Capability of Aging Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells *In Vitro*. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **525**, 633-638. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.02.125>

- [19] Phinney, D.G. and Prockop, D.J. (2007) Concise Review: Mesenchymal Stem/Multipotent Stromal Cells: The State of Transdifferentiation and Modes of Tissue Repair—Current Views. *Stem Cells*, **25**, 2896-2902. <https://doi.org/10.1634/stemcells.2007-0637>
- [20] Shao, H., Im, H., Castro, C.M., *et al.* (2018) New Technologies for Analysis of Extracellular Vesicles. *Chemical Reviews*, **118**, 1917-1950. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.7b00534>
- [21] Vakhshiteh, F., Atyabi, F. and Ostad, S.N. (2019) Mesenchymal Stem Cell Exosomes: A Two-Edged Sword in Cancer Therapy. *International Journal of Nanomedicine*, **14**, 2847-2859. <https://doi.org/10.2147/IJN.S200036>
- [22] Pan, B.T. and Johnstone, R.M. (1983) Fate of the Transferrin Receptor during Maturation of Sheep Reticulocytes *in Vitro*: Selective Externalization of the Receptor. *Cell*, **33**, 967-978. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(83\)90040-5](https://doi.org/10.1016/0092-8674(83)90040-5)
- [23] Simpson, R.J., Jensen, S.S. and Lim, J.W. (2008) Proteomic Profiling of Exosomes: Current Perspectives. *Proteomics*, **8**, 4083-4099. <https://doi.org/10.1002/pmhc.200800109>
- [24] Christianson, H.C., Svensson, K.J., Van Kuppevelt, T.H., *et al.* (2013) Cancer Cell Exosomes Depend on Cell-Surface Heparan Sulfate Proteoglycans for Their Internalization and Functional Activity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **110**, 17380-17385. <https://doi.org/10.1073/pnas.1304266110>
- [25] Pegtel, D.M. and Gould, S.J. (2019) Exosomes. *Annual Review of Biochemistry*, **88**, 487-514. <https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-013118-111902>
- [26] Chen, B., Li, Q., Zhao, B., *et al.* (2017) Stem Cell-Derived Extracellular Vesicles as a Novel Potential Therapeutic Tool for Tissue Repair. *Stem Cells Translational Medicine*, **6**, 1753-1758. <https://doi.org/10.1002/sctm.16-0477>
- [27] Liang, Y., Zhang, D., Li, L., *et al.* (2020) Exosomal MicroRNA-144 from Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells Inhibits the Progression of Non-Small Cell Lung Cancer by Targeting CCNE1 and CCNE2. *Stem Cell Research & Therapy*, **11**, Article No. 87. <https://doi.org/10.1186/s13287-020-1580-7>
- [28] Luo, M., Wu, C., Guo, E., *et al.* (2019) FOXO3a Knockdown Promotes Radioresistance in Nasopharyngeal Carcinoma by Inducing Epithelial-Mesenchymal Transition and the Wnt/ β -Catenin Signaling Pathway. *Cancer Letters*, **455**, 26-35. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2019.04.019>
- [29] Lee, J.K., Park, S.R., Jung, B.K., *et al.* (2013) Exosomes Derived from Mesenchymal Stem Cells Suppress Angiogenesis by Down-Regulating VEGF Expression in Breast Cancer Cells. *PLOS ONE*, **8**, e84256. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0084256>
- [30] Qiu, L., Wang, J., Chen, M., *et al.* (2020) Exosomal MicroRNA-146a Derived from Mesenchymal Stem Cells Increases the Sensitivity of Ovarian Cancer Cells to Docetaxel and Taxane via a LAMC2-Mediated PI3K/Akt Axis. *International Journal of Molecular Medicine*, **46**, 609-620. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2020.4634>
- [31] Zhou, Y., Zhou, W., Chen, X., *et al.* (2020) Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells-Derived Exosomes for Penetrating and Targeted Chemotherapy of Pancreatic Cancer. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, **10**, 1563-1575. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2019.11.013>
- [32] Katakowski, M., Buller, B., Zheng, X., *et al.* (2013) Exosomes from Marrow Stromal Cells Expressing MiR-146b Inhibit Glioma Growth. *Cancer Letters*, **335**, 201-204. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2013.02.019>
- [33] Takahara, K., Ii, M., Inamoto, T., *et al.* (2016) MicroRNA-145 Mediates the Inhibitory Effect of Adipose Tissue-Derived Stromal Cells on Prostate Cancer. *Stem Cells and Development*, **25**, 1290-1298. <https://doi.org/10.1089/scd.2016.0093>
- [34] Li, X. and Li, Z. (2019) Effects of Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells on Co-Cultured Ovarian Carcinoma Cells. *Microscopy Research and Technique*, **82**, 898-902. <https://doi.org/10.1002/jemt.23236>
- [35] Lin, R., Wang, S. and Zhao, R.C. (2013) Exosomes from Human Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells Promote Migration through Wnt Signaling Pathway in a Breast Cancer Cell Model. *Molecular and Cellular Biochemistry*, **383**, 13-20. <https://doi.org/10.1007/s11010-013-1746-z>
- [36] Wan, F.Z., Chen, K.H., Sun, Y.C., *et al.* (2020) Exosomes Overexpressing MiR-34c Inhibit Malignant Behavior and Reverse the Radioresistance of Nasopharyngeal Carcinoma. *Journal of Translational Medicine*, **18**, Article No. 12. <https://doi.org/10.1186/s12967-019-02203-z>
- [37] Jahangiri, B., Khalaj-Kondori, M., Asadollahi, E., *et al.* (2022) MSC-Derived Exosomes Suppress Colorectal Cancer Cell Proliferation and Metastasis via MiR-100/MTOR/MiR-143 Pathway. *International Journal of Pharmaceutics*, **627**, Article ID: 122214. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2022.122214>
- [38] Xu, Y., Lai, Y., Cao, L., *et al.* (2021) Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells-Derived Exosomal MicroRNA-451a Represses Epithelial-Mesenchymal Transition of Hepatocellular Carcinoma Cells by Inhibiting ADAM10. *RNA Biology*, **18**, 1408-1423. <https://doi.org/10.1080/15476286.2020.1851540>
- [39] Zheng, P., Chen, L., Yuan, X., *et al.* (2017) Exosomal Transfer of Tumor-Associated Macrophage-Derived MiR-21 Confers Cisplatin Resistance in Gastric Cancer Cells. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, **36**, Article

No. 53. <https://doi.org/10.1186/s13046-017-0528-y>

- [40] Luo, T., Liu, Q., Tan, A., *et al.* (2020) Mesenchymal Stem Cell-Secreted Exosome Promotes Chemoresistance in Breast Cancer via Enhancing MiR-21-5p-Mediated S100A6 Expression. *Molecular Therapy—Oncolytics*, **19**, 283-293. <https://doi.org/10.1016/j.omto.2020.10.008>
- [41] Kim, M.S., Haney, M.J., Zhao, Y., *et al.* (2018) Engineering Macrophage-Derived Exosomes for Targeted Paclitaxel Delivery to Pulmonary Metastases: *In Vitro* and *in Vivo* Evaluations. *Nanomedicine*, **14**, 195-204. <https://doi.org/10.1016/j.nano.2017.09.011>
- [42] Lou, G., Chen, Z., Zheng, M., *et al.* (2017) Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes as a New Therapeutic Strategy for Liver Diseases. *Experimental & Molecular Medicine*, **49**, E346. <https://doi.org/10.1038/emm.2017.63>
- [43] Smyth, T.J., Redzic, J.S., Graner, M.W., *et al.* (2014) Examination of the Specificity of Tumor Cell Derived Exosomes with Tumor Cells *in Vitro*. *Biochimica et Biophysica Acta*, **1838**, 2954-2965. <https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2014.07.026>
- [44] Bashyal, S., Thapa, C. and Lee, S. (2022) Recent Progresses in Exosome-Based Systems for Targeted Drug Delivery to the Brain. *Journal of Controlled Release*, **348**, 723-744. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2022.06.011>
- [45] Vader, P., Mol, E.A., Pasterkamp, G., *et al.* (2016) Extracellular Vesicles for Drug Delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*, **106**, 148-156. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2016.02.006>
- [46] Liu, H., Deng, S., Han, L., *et al.* (2022) Mesenchymal Stem Cells, Exosomes and Exosome-Mimics as Smart Drug Carriers for Targeted Cancer Therapy. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, **209**, Article ID: 112163. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2021.112163>
- [47] Zhou, W., Zhou, Y., Chen, X., *et al.* (2021) Pancreatic Cancer-Targeting Exosomes for Enhancing Immunotherapy and Reprogramming Tumor Microenvironment. *Biomaterials*, **268**, Article ID: 120546. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2020.120546>